

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-130675

(43)Date of publication of application : 18.05.1999

(51)Int.Cl.

A61K 31/415
A61K 9/08
// C07D491/10

(21)Application number : 10-244629

(71)Applicant : SANTEN PHARMACEUT CO LTD
SANWA KAGAKU KENKYUSHO CO LTD

(22)Date of filing : 31.08.1998

(72)Inventor : OOTA ATSUTOSHI
KUWANO MITSUAKI
TAKADA KOICHI
HIBI CHIHIRO

(30)Priority

Priority number : 09233990 Priority date : 29.08.1997 Priority country : JP

(54) CHROMAN DERIVATIVE-CONTAINING EYE DROP

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject eye drop raised in the intraocular transferability of (2S,4S)-6-fluoro-2',5'-dioxospiro[chroman-4,4'-imidazolidine]-2-carboxamide as active ingredient.

SOLUTION: This eye drop contains, as active ingredient, (2S,4S)-6-fluoro-2',5'-dioxospiro[chroman-4,4'-imidazolidine]-2-carboxamide, having raised in the intraocular transferability of the active ingredient because the osmotic pressure ratio is adjusted to <1 and the viscosity to >1 cP. Furthermore, this eye drop is also formulated with a cellulose-based polymer as thickening agent (pref. hydroxypropyl methyl cellulose).

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-130675

(43) 公開日 平成11年(1999) 5月18日

(51) Int.Cl.⁸A 6 1 K 31/415
9/08

// C 0 7 D 491/10

分類記号

A B L

P I

A 6 1 K 31/415
9/08

C 0 7 D 491/10

A B L

V

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 5 頁)

(21) 出願番号

特願平10-244629

(22) 出願日

平成10年(1998) 8月31日

(31) 優先権主張番号

特願平9-233990

(32) 優先日

平 9 (1997) 8月29日

(33) 優先権主張国

日本 (J P)

(71) 出願人

000177634

参天製薬株式会社

大阪府大阪市東淀川区下新庄 3 丁目 9 番 19 号

(71) 出願人

000144577

株式会社三和化学研究所

愛知県名古屋市東区東外堀町35番地

(72) 発明者

太田 淳裕

奈良県生駒市高山町8916番-16 参天製薬株式会社研究所内

(74) 代理人

弁理士 岸本 義之助 (外 3 名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 クロマン誘導体含有点眼液

(57) 【要約】

【課題】 有効成分 (2 S、4 S) - 6 - フルオロ - 2' , 5' - ジオキソスピロ [クロマン - 4 , 4' - イミダゾリン] - 2 - カルボキサミドの眼内移行性が高められた点眼液を提供する。

【解決手段】 本発明による点眼液は、(2 S、4 S) - 6 - フルオロ - 2' , 5' - ジオキソスピロ [クロマン - 4 , 4' - イミダゾリン] - 2 - カルボキサミドを有効成分として含む点眼液であって、浸透圧比が1未満に、且つ粘度が1 c Pを超える値に調整されることにより、上記有効成分の眼内移行性が高められていることを特徴とする。増粘剤として例えばセルロース系ポリマーを配合する。セルロース系ポリマーとしてはヒドロキシプロピルメチルセルロースが好ましい。

(2)

特開平11-130675

1

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 (2S, 4S)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミドを有効成分として含む点眼液であって、浸透圧比が1未満に、且つ粘度が1 cPを超える値に調整されることにより、上記有効成分の眼内移行性が高められていることを特徴とする点眼液。

【請求項2】 増粘剤としてセルロース系ポリマーを配合することを特徴とする請求項1記載の点眼液。

【請求項3】 浸透圧比が0.3～0.6で、且つ粘度が2～50 cPであることを特徴とする請求項1記載の点眼液。

【請求項4】 浸透圧比が0.4～0.5で、且つ粘度が5～25 cPであることを特徴とする請求項1記載の点眼液。

【請求項5】 セルロース系ポリマーがヒドロキシプロピルメチルセルロースである請求項2記載の点眼液。

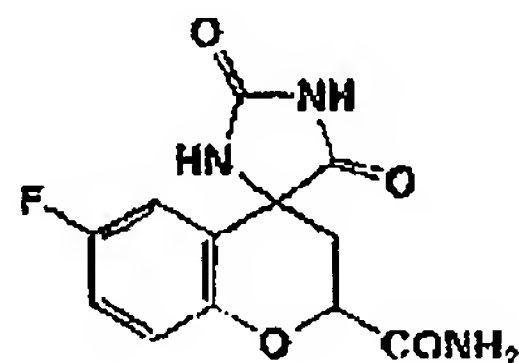
【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、糖尿病性角膜炎等の治療に有用な下記式で示される(2S, 4S)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミドを有効成分とする点眼液に関する。

【0002】

【化1】



【0003】

【従来の技術】(2S, 4S)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミドは、糖尿病合併症の治療に有用な薬物として、その製造方法と共に特公平3-72227に報告されている。また、その点眼剤への応用(特開平3-271291)及び糖尿病性角膜炎等の治療剤としての用途(特開平8-231549)も報告されている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】薬物を点眼液に適用するためには、薬物の溶解性、調剤後の点眼液の安定性等種々検討しなければならない課題がある。しかし、最も重要な検討課題は、目的とする薬効を発揮させるため、薬物が眼内に効率良く移行するかどうかである。点眼液の研究開発が容易でないのは、有効成分となる薬物個々の性質が全く異なっており、個々の薬物に最も適した処方を見出さなければならないところにある。ところで、

糖尿病性角膜炎等の治療剤として優れた化合物である

(2S, 4S)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミドの点眼液への応用については、上記のようにいくつかの報告が既になされているが、これら点眼液は眼内移行性に焦点を当てるとまだ満足できるものではなかった。

【0005】

【課題を解決するための手段】そこで、(2S, 4S)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミド(以下、本化合物とする)の眼内移行性の改善について鋭意研究した結果、点眼液を低浸透圧、即ち浸透圧比を1未満とし、さらに粘度を上げること、即ち1センチポアズ(cP)を超える粘度とすることにより、目的とする点眼液が得られることを見出した。

【0006】

【発明の実施の形態】点眼液の浸透圧は、点眼液中に含まれる本化合物及び添加物の量によって影響される。本発明では浸透圧に影響を与えるそれらの物質の配合量を調整することによって、浸透圧比を1未満に調整する。浸透圧比の調整は、具体的には、主として浸透圧調節剤として配合する添加物の量を調整することによって行う。浸透圧調節剤の例として、マンニトールやグリセリン等の多価アルコール、塩化ナトリウムや塩化カリウム等の塩類が挙げられる。これらの浸透圧調節剤はそれぞれ単独で用いても2種以上併用してもよい。

【0007】粘度の調整はつぎのように行う。水の粘度は約0.9 cP(25℃)であり、通常点眼液に増粘剤を配合しない場合、その粘度は1 cP以下となる。本発明では、増粘剤を配合することによって、粘度が1 cPを超えるように調整する。増粘剤としては、点眼液に適用できる増粘剤が使用でき、特に制限されるものではないが、セルロース系ポリマーが好適である。セルロース系ポリマーの例として、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース等が挙げられるが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)が特に好ましい。これらの増粘剤はそれぞれ単独で用いても2種以上併用してもよい。

【0008】本発明の趣旨は点眼液の浸透圧比を低くし、且つ粘度を上げることにより有効成分たる本化合物の眼内移行性を向上させる点にある。ところで、後述の眼内移行試験で明らかにされるように、浸透圧比を低くすればするほど眼内移行性は良くなる。また、粘度を上げるにつれ眼内移行性は向上する。しかし、浸透圧比を低くして行くと点眼時の刺激性が強くなり、粘度を上げて行くと点眼時の違和感も増してくる。点眼時の刺激性や違和感は使用者の個体差が大きく、最適条件を決めるのは困難であるが、浸透圧比と粘度とを適宜調整することによって、刺激性や違和感が少なく、適用することに

(3)

特開平11-130675

3

4

抵抗が少ない点眼液を得ることができる。

【0009】この眼内移行性と点眼時の刺激性や違和感を総合的にみて、点眼液として好ましい浸透圧比および粘度の範囲を選択することができる。

【0010】本発明で使用する浸透圧比を、より具体的に説明すると、適用可能な範囲は0.1～0.9であり、好ましくは0.3～0.6、特に好ましくは0.4～0.5である。浸透圧は他の添加物によっても影響されるので、浸透圧調節剤はそれらの添加物の配合量を考慮し適宜増減して使用し、浸透圧比を所望の値に調整する。

【0011】本発明点眼液の粘度をより具体的に説明すると、適用可能な粘度は1 cPを超える範囲であり、好ましくは2～50 cPの範囲、特に好ましくは5～25 cPの範囲である。増粘剤としてHPMC（信越化学社製「60SH4000」）を使用した場合を例にとると、粘度を2～50 cPの範囲とするにはその配合量は0.05～0.75重量%であり、粘度を特に好ましい範囲5～25 cPとするにはその配合量は0.1～0.55重量%である。なお、本発明において粘度とは25℃にて回転粘度計で測定した値を示す。

【0012】本発明点眼液における本化合物の含有量は、治療の対象となる疾患や症状に応じて適宜選択できるが、本化合物の溶解性も考慮すると0.01～0.3重量%、好ましくは0.05～0.2重量%である。

【0013】本発明点眼液を調製するに際しては、上記の必須成分の他に必要に応じて各種添加物を加えることができる。添加物の例としては、EDTA等の安定化剤、ε-アミノカプロン酸等の緩衝剤、塩化ベンザルコニウム等の防腐剤、pH調整剤等が挙げられる。本化合物はpH7を超えると水溶液中の安定性が悪くなるので、本発明点眼液のpHは7以下、特に6～7とするのが好ましい。本発明点眼液の調製方法としては特別な技*

*術は必要でなく、汎用されている方法によって点眼液を調製することができる。具体的処方例を実施例の項で説明するが、これらの実施例は本発明の理解を助けるためのものであって、発明の範囲を限定するものではない。

【0014】

【実施例】

1. 眼内移行性試験

1) 浸透圧と眼内移行性との関係

浸透圧が本化合物の眼内移行性に与える影響を以下の実験により調べた。

【0015】（実験方法）

点眼液の調製：本化合物0.2 gおよび添加物を滅菌精製水に溶解後、所望の浸透圧比を得るための必要量の塩化ナトリウムを加え溶解した。次いで、水酸化ナトリウムでpH7に調整後、滅菌精製水を加え全量を100 mlとした。この全体処方を下記処方例1に示す。

【0016】

処方例1（100 ml中）

本化合物	0.2 g
塩化ベンザルコニウム	0.005 g
ε-アミノカプロン酸	0.1 g
塩化ナトリウム	必要量
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	適量

【0017】投与及び測定：上記で調製した点眼液を、JW系雄豚白色ウサギ（1群2匹4眼）に点眼し、点眼後0.5時間での角膜中の本化合物濃度をHPLC法で測定した。

【0018】（結果及び考察）HPLC法で測定した結果（平均値）を表1に示す。

【0019】

【表1】

表1

浸透圧比	0.06	0.25	0.5	1.0	2.0
本化合物の角膜中の濃度 (ng/g)	481	138	101	ND	ND

ND：本化合物が検出できなかったことを示す。

【0020】上記の結果は、浸透圧比が1以上になると、本化合物は角膜にほとんど移行しないが、浸透圧比を低くするにつれ移行量は階段に増加することを示している。

【0021】2) 粘度及び浸透圧と眼内移行性との関係
粘度及び浸透圧が本化合物の眼内移行性に与える影響を以下の実験により調べた。

【0022】（実験方法）

点眼液の調製：本化合物0.2 gおよび添加物を滅菌精製水に溶解後、所望の粘度および浸透圧比を得るための必要量のHPMCおよび塩化ナトリウムを加え溶解した。次

いで、水酸化ナトリウムでpHを7に調整後、滅菌精製水を加え全量を100 mlとした。この全体処方を下記処方例2に示す。

【0023】処方例2（100 ml中）

本化合物	0.2 g
塩化ベンザルコニウム	0.005 g
HPMC	必要量
塩化ナトリウム	必要量
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	適量

【0024】投与及び測定：上記で調製した点眼液を、

(4)

特開平11-130675

5

6

JW系雄性白色ウサギ（1群4匹4眼）に点眼し、点眼後0.5時間での角膜中の本化合物濃度をHPLC法で測定した。

* 果（平均値）を表2に示す。

【0026】

【表2】

【0025】（結果及び考察）HPLC法で測定した結*

表2

浸透圧比	0.5	0.5	0.4	0.4	0.4	0.3	0.3
粘度 (cP)	25	13	25	13	7	13	7
本化合物の角膜中の濃度 (ng/g)	505	329	447	456	251	615	265

【0027】上記の結果は、浸透圧比が同一であれば、粘度を上げると角膜移行量が増加することを明確に示している。

※等）を調べた。その結果、浸透圧比を0.4または0.5に、粘度を7 cPまたは13 cPにそれぞれ調整した点眼液が特に良好な結果を示した。

【0028】2. 点眼刺激性試験

【0029】3. 製造例

処方例2の点眼液で、浸透圧比及び粘度を種々変えたものをヒトに点眼し、差し心地（刺激性の有無、違和感

本発明点眼液の具体的処方例を以下に示す。

【0030】

処方例1（浸透圧比0.4、粘度15 cP、pH6.5）

本化合物 0.2重量%
塩化ナトリウム 0.33重量%
HPMC 0.45重量%
塩化ベンザルコニウム 0.005重量%
水酸化ナトリウム 適量
塩酸 適量

【0031】処方例1における本化合物、塩化ナトリウムまたはHPMCの濃度を変えることによって、本化合物の濃度が0.01、0.05、0.1、0.2、0.3重量%、浸透圧比が0.1、0.3、0.4、0.5、

★0.6、0.9、粘度が2.5、7、10、13、15、20、25 cPの点眼液が得られる。

【0032】

処方例2（浸透圧比0.4、粘度15 cP、pH6.5）

本化合物 0.2重量%
ε-アミノカプロン酸 0.5重量%
マンニトール 1.15重量%
HPMC 0.45重量%
塩化ベンザルコニウム 0.005重量%
水酸化ナトリウム 適量
塩酸 適量

【0033】処方例2における本化合物、マンニトールまたはHPMCの濃度を変えることによって、本化合物の濃度が0.01、0.05、0.1、0.2、0.3重量%、浸透圧比が0.1、0.3、0.4、0.5、0.6、0.9、粘度が2.5、7、10、13、15、20、25 cPの点眼液が得られる。

☆【0034】

【発明の効果】本発明によれば、有効成分（2S, 4S）-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ〔クロマン-4, 4'-イミダゾリジン〕-2-カルボキサミドの眼内移行性が高められた点眼液を提供することができる。

フロントページの続き

(72)発明者 桑野 光明
奈良県生駒市高山町8916番-15 参天製薬株式会社研究所内

(72)発明者 高田 裕一
奈良県生駒市高山町8916番-15 参天製薬株式会社研究所内

(5)

特開平11-130675

(72)発明者 日比 千尋
愛知県名古屋市中区京外堀町35番地 株式
会社三和化学研究所内